

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Process for the preparation of 8-(4'-[4''-(pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl)-8-aza-spiro(4,5)decan-7,9-dione and of its hydrochlorides of high purity.

Patent number: EP0634411
Publication date: 1995-01-18
Inventor: DR MARGIT CSOERGO AERZTIN (HU); GYOENGYI VERESZKEY GEB DONATH (HU); DR ATTILA MANDI CHEMIEINGENIEUR (HU); DR EVA FURDYGA CHEMIEINGENIEUR (HU); DR GABOR BLASKO CHEMIEINGENIEUR (HU); DR GYULA SIMIG CHEMIEINGENIEUR (HU); DR ILONA SZARU HAR CHEMIEINGENI (HU); DR IMRE KLEBOVICH PHARMAZEUT (HU); DR JUDIT SZEGO AERZTIN (HU); DR KALMAN NAGY CHEMIEINGENIEUR (HU); DR KLARA REITER GEB ESSES CHEM (HU); DR TIBOR MEZEI CHIMIEINGENIEUR (HU); DR ZOLTAN BUDAI CHEMIEINGENIEUR (HU); LASZLO KONCZ CHEMIEINGENIEUR (HU)
Applicant: EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR (HU)
Classification:
 - **International:** C07D401/12
 - **European:** C07D401/12
Application number: EP19940111037 19940715
Priority number(s): HU19930002040 19930716

Also published as:

US5473072 (A1)
 JP7165755 (A)
 ITM1941492 (A)
 GB2280185 (A)
 FR2709128 (A1)

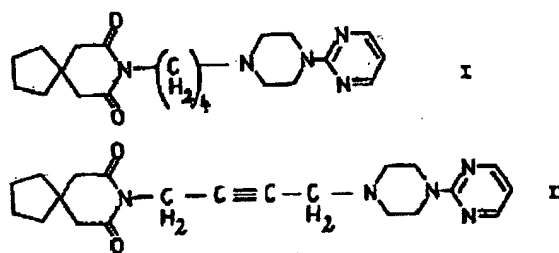
more >>

Cited documents:

DE3806009
 EP0304940
 EP0304941
 JP63010760
 JP63010786

Abstract of EP0634411

The invention relates to a process for the preparation of 8-(4'-[4''-(pyrimidin-2'''-yl)piperazin-1''-yl]butyl)-8-azaspiro[4.5]decan e-7,9-dione (buspiron) of the formula and of its hydrochlorides by hydrogenating 8-(4'-[4''-(pyrimidin-2'''-yl)piperazin-1''-yl]but-2'-ynyl)-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-dione of the formula in the presence of a palladium or Raney nickel catalyst in an organic solvent and optionally converting the 8-(4'-[4''-(pyrimidin-2'''-yl)piperazin-1''-yl]butyl)-8-azaspiro[4.5]decan e-7,9-dione into a hydrochloride, in which a solution of 8-(4'-[4''-(pyrimidin-2'''-yl)piperazin-1''-yl]but-2'-ynyl)-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-dione of the formula II in an organic solvent whose concentration is at least 40% by weight is added to a suspension of the catalyst in an organic solvent, the catalyst is removed and



- the 8-(4'-[4''-(pyrimidin-2'''-yl)piperazin-1''-yl]butyl)-8-azaspiro[4.5]decan e-7,9-dione base of the formula I is isolated and/or
- the 8-(4'-[4''-(pyrimidin-2'''-yl)piperazin-1''-yl]butyl)-8-azaspiro[4.5]decan e-7,9-dione base of the formula I is treated with hydrogen chloride at 15 to 40 DEG C in

ethanol or isopropanol and the 8-{4'-[4''-(pyrimidin-2'''-yl)piperazin-1''-yl]butyl}-8-azaspiro[4.5]decan e-7,9-dione hydrochloride melting at 188 to 191 DEG C is isolated or
c) the 8-{4'-[4''-(pyrimidin-2'''-yl)piperazin-1''-yl]butyl}-8-azaspiro[4.5]decan e-7,9-dione base of the formula I is treated at at most 70 DEG C with hydrogen chloride
in ethyl acetate or isopropanol and the 8-{4'-[4''-(pyrimidin-2'''-yl)piperazin-1''-yl]butyl}-8-azaspiro[4.5]decan e-7,9-dione hydrochloride melting at 201 to 203 DEG C is isolated.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 634 411 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 94111037.1

(51) Int. Cl.⁸: **C07D 401/12**

(22) Anmeldetag: 15.07.94

(30) Priorität: 16.07.93 HU 9302040

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
18.01.95 Patentblatt 95/03

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK LI NL SE

(71) Anmelder: EGIS GYOGYSZERGYAR RT.
Kereszturi ut 30-38
H-1106 Budapest (HU)

(72) Erfinder: Dr. Tibor Mezel, Chemieingenieur
Borz u. 4
H 1221 Budapest (HU)
Erfinder: Dr. Gabor Blasko, Chemieingenieur
Molnar E. u. 21
H 1113 Budapest (HU)
Erfinder: Dr. Zoltan Budai, Chemieingenieur
Lukacs u. 3
H 1023 Budapest (HU)
Erfinder: Dr. Margit Csörge, Ärztin
Bulyovszky u. 9
H 1174 Budapest (HU)
Erfinder: Dr. Eva Furdya, Chemieingenieurin
Attila u. 31
H 1013 Budapest (HU)
Erfinder: Dr. Imre Klebovich, Pharmazeut
Karvaly u. 4
H 1125 Budapest (HU)
Erfinder: Laszlo Koncz, Chemieingenieur
Szolo u. 1/a

Mogyorod (HU)

Erfinder: Dr. Ilona Szaruhar,
Chemieingenieurin
Vak Bottyan u. 3

H 1191 Budapest (HU)

Erfinder: Dr. Attila Mandl, Chemieingenieur
Riado u. 12

H 1026 Budapest (HU)

Erfinder: Dr. Kalman Nagy, Chemieingenieur
Nagybanyai ut 43/a

H 1022 Budapest (HU)

Erfinder: Dr. Klara Reiter geb. Esses,
Chemieingenieurin

Tövis u. 32/b

H 1022 Budapest (HU)

Erfinder: Dr. Gyula Simig, Chemieingenieur
Hollosoy S. u. 25

H 1126 Budapest (HU)

Erfinder: Dr. Judit Szego, Ärztin

Lajos u. 115

H 1036 Budapest (HU)

Erfinder: Gyöngyi Vereskey geb. Donath,
Chemieingenieurin

San Marco u. 52

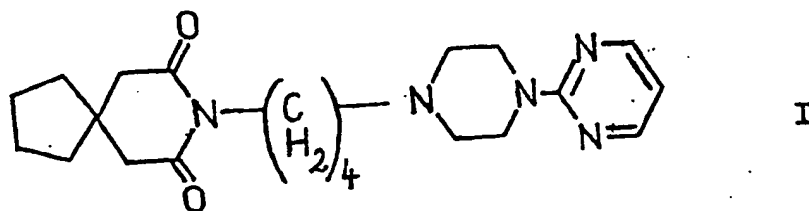
H 1034 Budapest (HU)

(74) Vertreter: Beszédes, Stephan G., Dr.
Patentanwalt
Postfach 11 68
D-85201 Dachau (DE)

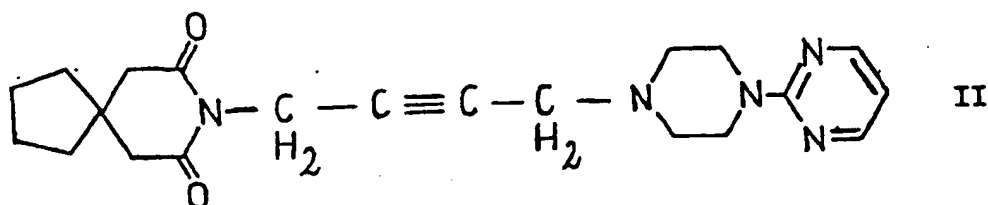
EP 0 634 411 A1

(54) Verfahren zur Herstellung von 8-(4'-(4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl)-butyl)-8-aza-spiro(4,5)decan-7,9-dion und von dessen Hydrochloriden hoher Reinheit.

(57) Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion {Buspiron} der Formel



und von dessen Hydrochloriden durch Hydrieren von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel



in Gegenwart eines Palladium- oder Raney-Nickel-Katalysators in einem organischen Lösungsmittel und gegebenenfalls Überführen des erhaltenen 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-diones in ein Hydrochlorid, bei welchem eine Lösung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel II in einem organischen Lösungsmittel, deren Konzentration mindestens 40 Gew./Gew.-% ist, einer Suspension des Katalysators in einem organischen Lösungsmittel zugesetzt wird, der Katalysator entfernt wird und

a) die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I isoliert wird und/oder

b) die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I bei 15 bis 40 °C in

Äthanol oder Isopropanol mit Chlorwasserstoff behandelt und das bei 188 bis 191 °C schmelzende 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid isoliert wird oder

c) die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I bei höchstens 70 °C

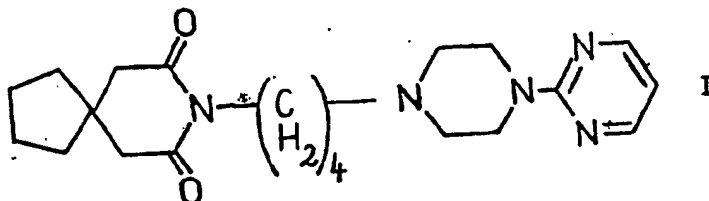
in Äthylacetat oder Isopropanol mit Chlorwasserstoff behandelt und das bei 201 bis 203 °C schmelzende 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid isoliert wird.

Die Erfindung betrifft ein neues, besseres Verfahren zur Herstellung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1'''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion und von dessen Hydrochloriden hoher Reinheit frei von Nebenprodukten.

8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1'''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel

5

10



15 ist ein bekannter wertvoller anxiolytischer Wirkstoff (GB-PS 1 332 194).
Zur Herstellung dieser Verbindung sind mehrere Verfahren bekannt.

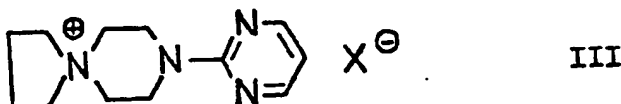
Nach der GB-PS 1 332 194 wird das 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1'''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel I in der Weise hergestellt, daß 8-Oxa-spiro[4,5]decan-7,9-dion mit 1-[4'-(Amino)-butyl]-4-[pyrimidin-2''-yl]-piperazin umgesetzt wird. Die Umsetzung wird in Pyridin beim Siedepunkt des
20 Reaktionsgemisches durchgeführt. Das gewünschte 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1'''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel I wird in Form eines Rohproduktes in mittelmäßigen Ausbeuten erhalten. Das Rohprodukt wird in Form der freien Base entweder durch Kristallisation oder durch fraktionier-
te Vakuumdestillation gereinigt. Der Nachteil der erstgenannten Reinigungsverfahrensweise liegt in den hohen Verlusten. Die fraktionierte Destillation wird wiederum bei hoher Temperatur (240 bis 265 °C) unter
25 niedrigem Druck (13,3 Pa) durchgeführt und stellt eine schwere thermische Belastung dar und führt daher zu einer Schädigung des Produktes.

Nach einem in der GB-PS 1 332 194 beschriebenen anderen Verfahren wird 8-{4'-(Chlor)-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion mit N-[Pyrimidin-2''-yl]-piperazin in Gegenwart von Natriumcarbonat in n-Butanol
30 beim Siedepunkt des Reaktionsgemisches 3 Tage lang umgesetzt. Die äußerst lange Reaktionszeit schließt eine wirtschaftliche Durchführung dieses Verfahrens im Betriebsmaßstab aus. Ein weiterer Nachteil besteht darin, daß die Reinigung des Produktes sehr kompliziert und mit hohem Aufwand verbunden ist sowie mit großer Sorgfalt durchgeführt werden muß. Ein noch weiterer Nachteil des Verfahrens liegt darin, daß das bei der Herstellung des 8-{4'-(Chlor)-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-diones verwendete 1-(Brom)-4-(chlor)-butan eine sehr schwer zugängliche und nur schwerfälliger herstellbare Verbindung ist.

Nach einem in der GB-PS 1 332 194 beschriebenen weiteren Verfahren wird das aus 1-(Brom)-4-(chlor)-butan hergestellte 1-[4'-(Chlor)-butyl]-4-[pyrimidin-2''-yl]-piperazin mit 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion
35 umgesetzt. Das Verfahren wird in analoger Weise wie im vorherigen Absatz beschrieben durchgeführt. Dieser Syntheseweg enthält mehrere empfindliche, chemisch nur schwer durchzuführende Stufen. Das gewünschte Endprodukt 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1'''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel I kann in zur pharmazeutischen Anwendung geeigneter Form nur nach mehreren Reinigungsstufen erhalten werden. Ein weiterer Nachteil besteht in der schweren Zugänglichkeit des als Ausgangsstoff
40 eingesetzten 1-(Brom)-4-(chlor)-butanes.

Das 1-[4'-(Amino)-butyl]-4-[pyrimidin-2''-yl]-piperazin kann in der Weise hergestellt werden, daß 1-[Pyrimidin-2''-yl]-piperazin mit 3-(Chlor)-propionitril in n-Butanol als Medium beim Siedepunkt des Reaktions-
45 gemisches während einer längeren Zeit (etwa 16 Stunden) erhitzt wird. Das erhaltene Zwischenprodukt muß durch Kristallisieren gereinigt werden (Ausbeute 70%). Das als Zwischenprodukt erhaltene Nitril wird in einer Ausbeute von etwa 70% katalytisch hydriert (GB-PS 1 332 194).

Nach der ungarischen Patentschrift 187 999 wird das 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1'''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel I wie folgt hergestellt: Aus 1-[4'-(Chlor)-butyl]-4-[pyrimidin-2''-yl]-
50 piperazin wird zunächst das spiro-quaternäre Ammonium-piperazin-Derivat der Formel



55

gebildet, welches in Gegenwart einer starken Base mit 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion umgesetzt wird. Dieses Verfahren ist mit schwerwiegenden Nachteilen verbunden. Die Ausbeute ist schlecht, die Synthese besteht aus einer großen Zahl von Stufen und die Reinigung des Produktes stößt auf Schwierigkeiten, weswegen die Durchführung im Betriebsmaßstab nicht in Betracht kommt.

5 Nach der schweizerischen Patentschrift 647 518 wird das 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion zunächst mit 1,4-Di-(brom)-butan umgesetzt, worauf das erhaltene 4-(Brom)-butyl-Derivat mit Piperazin umgesetzt und das erhaltene Produkt schließlich mit 2-(Chlor)-pyrimidin zur Umsetzung gebracht wird. Das Ziel dieses Verfahrens ist die Herstellung der mit dem ¹⁴C-Isotop markierten Verbindung und das Verfahren ist zur Verwirklichung im Betriebsmaßstab ungeeignet.

10 Nach der spanischen Patentschrift 536 286 wird das Kaliumsalz des 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-diones mit 4-(Chlor)-butyraldehyd umgesetzt, worauf das erhaltene Produkt unter reduktiven Bedingungen mit N-[Pyrimidin-2-yl]-piperazin umgesetzt wird. Dieses Verfahren ist nur von theoretischer Bedeutung und spielt bei der Herstellung im Betriebsmaßstab keine Rolle.

In der DOS 3 806 009 wird das Ziel gesetzt, die obigen Nachteile der bekannten Verfahren zu beheben.

15 Das Wesen des dort beschriebenen Verfahrens liegt darin, daß das 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)]-piperazin-1''-yl}-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion durch katalytisches Hydrieren in 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)]-piperazin-1''-yl}-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion überführt wird.

Das Hydrieren wird in Gegenwart eines Metallkatalysators, vorteilhaft von Palladium, vorzugsweise auf Kohle aufgebrachtem Palladium, in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt. Als Reaktionsmedium werden aliphatische Alkohole verwendet. Der Schmelzpunkt des so hergestellten Produktes beträgt 91 bis 99 °C.

Eine stürmische Entwicklung der zur Bestimmung der Reinheit dienenden Apparate und Verfahren sowie die schnelle Erhöhung der Anforderungen machen es zu einer zwingenden Notwendigkeit, immer reinere Substanzen zur Verwendung als Arzneimittel herzustellen.

25 Nach den Vorschriften der modernen Pharmakopöe ist die obere Grenze sämtlicher vorliegenden Verunreinigungen im allgemeinen mit 0,5 Gew.-% festgesetzt, wobei die Menge der nicht identifizierbaren Verunreinigungen den Wert von 0,1 Gew.-% nicht übersteigen darf.

Nach eigenen Versuchen kann 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)]-piperazin-1''-yl}-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion höchster Reinheit durch das in der DOS 3 806 009 beschriebene Verfahren nicht hergestellt werden. Das nach dieser DOS 3 806 009 hergestellte 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)]-piperazin-1''-yl}-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion enthält mehrere Verunreinigungen. Die Bestimmung der Struktur dieser Substanzen zeigte, daß die Verunreinigungen einerseits von der unvollständigen katalytischen Hydrierung her stammen und die ungesättigten Verbindungen, das heißt 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)]-piperazin-1''-yl}-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion und 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)]-piperazin-1''-yl}-but-2'-enyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion das Endprodukt verunreinigen und andererseits nach der Hydrierung entstehen. Die Struktur der letzteren Verbindungen wurde durch GC/MS-Verfahren bestimmt und als 1-[Pyrimidin-2'-yl]-piperazin und 8-[Aza]-spiro[4,5]decan-8-[butyl]-7,9-dion identifiziert. Das Entstehen dieser Verunreinigungen läßt sich mit dem Artikel von G. F. Hennion und G. A. Ferrino (J. Org. Chem. 26 [1961], 1 073) gut erklären; nach dieser Literaturstelle kann nach der partiellen Sättigung der Dreifachbindung die C-N-Bindung gespalten werden.

40 Es ist bekannt, daß das Hydrochloridsalz des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)]-piperazin-1''-yl}-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-diones in verschiedenen Kristallformen kristallisierbar ist und die verschiedenen Polymorphe, nämlich das mit einem Schmelzpunkt von 188 bis 191 °C (in folgenden P 188 genannt) und das mit einem Schmelzpunkt von 201 bis 203 °C (im folgenden P 203 genannt), ineinander überführbar sind. Dieses Produkt ist in der US-PS 4 810 789 offenbart. Die beiden Polymorphe sind durch ihre Schmelzpunkte, welche durch DSC (Differential Scanning Calorimetry) gemessen werden, charakterisiert.

45 Ferner ist bekannt, daß das IR-Spektrum der verschiedenen Polymorphe minimale Abweichungen (Unterschiede) zeigt (M. Kuhnert-Brandstätter, U. Porsche: Scientia Pharmaceutica 58 [1990], 37 bis 53). Das Polymorph P 188 zeigt eine Absorption bei 1 290 cm⁻¹ und das Polymorph P 203 zeigt eine Absorption bei 1 150 cm⁻¹. Die Ab- beziehungsweise Anwesenheit dieser charakteristischen Absorption beweist die Gegenwart des einen oder des anderen Polymorphes und das Verhältnis der Intensitäten der beiden Signale weist auf das Verhältnis der Polymorphe hin.

50 Nach der EP 304 940 A1 wird das 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)]-piperazin-1''-yl}-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid P 203 in der Weise hergestellt, daß die Kristallstruktur der Form P 188 oder einer Mischung der Formen P 188 und P 203 des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)]-piperazin-1''-yl}-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorides durch partielles oder vollständiges Auflösen zerstört wird, die Verbindung bei einer Temperatur über 95 °C auskristallisiert wird und die ausgeschiedenen Kristalle abgetrennt werden. Als Lösungsmittel werden vorteilhaft Butanol, Cyclohexanon, Nonan, Xylol oder deren

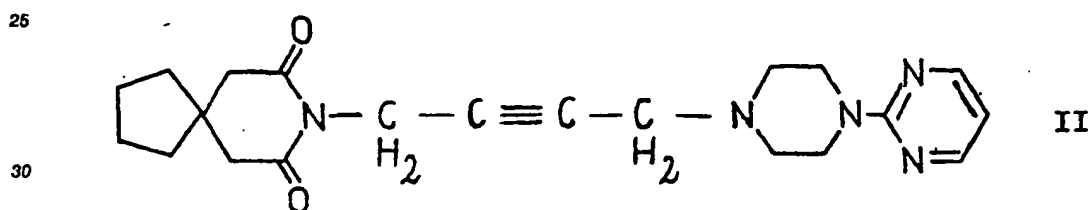
Gemische verwendet. Nach der EP 304 941A1 wird das Polymorph P 188 des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorides in der Weise hergestellt, daß die Kristallstruktur der Form P 203 des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorides durch partielles oder vollständiges Auflösen zerstört wird, die Verbindung bei einer unter 95 °C liegenden Temperatur auskristallisiert wird und die ausgeschiedenen Kristalle abgetrennt werden.

Nach den EP 304 940 A1 und 304 941 A1 wird beim Umkristallisieren des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorides dem Temperaturgrenzwert von 95 °C eine sehr große Bedeutung beigemessen. Gemäß diesen europäischen Patentanmeldungen kristallisiert bei einer Temperatur unter 95 °C das Polymorph P 188 und bei einer über 95 °C liegenden Temperatur das Polymorph P 203 des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorides aus. In diesen Patentanmeldungen werden über die Herstellung der 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base keine ausführlichen Informationen gegeben.

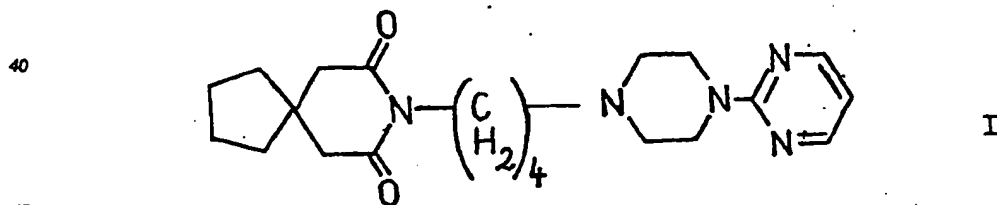
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, unter Behebung der Nachteile der bekannten Verfahren, insbesondere des in der DOS 3 806 009 beschriebenen Verfahrens, ein Verfahren zur Herstellung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion und von dessen Hydrochloriden hoher Reinheit, durch welches den Forderungen der Pharmakopöe entsprechendes hochreines 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid unmittelbar, ohne nachträgliche Reinigung hergestellt werden kann, zu schaffen.

Das Obige wurde überraschenderweise durch die Erfindung erreicht.

Die Erfindung beruht auf der überraschenden Feststellung, daß, wenn beim Hydrieren eine Lösung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel

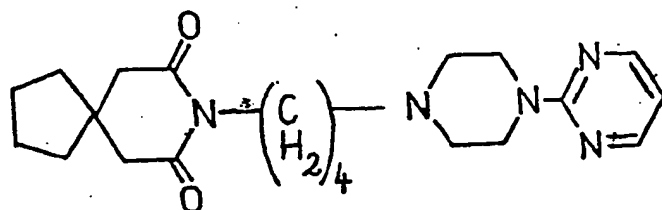


35 in einem inerten organischen Lösungsmittel der Suspension des Katalysators in einem inerten organischen Lösungsmittel zugesetzt wird, hochreines 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel



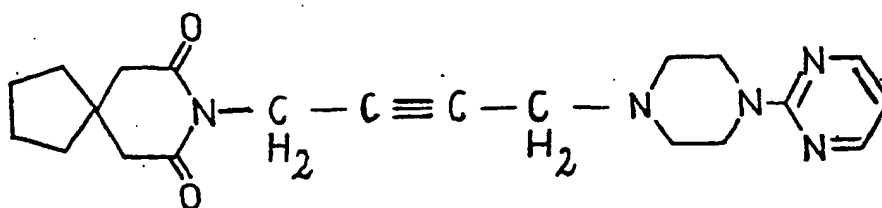
50 isoliert werden kann, welches nach der HPLC-Analyse höchstens 0,1 Gew.-% Verunreinigungen enthält. Dagegen wurde durch Versuche festgestellt, daß die Änderung der Temperatur (zwischen 20 und 60 °C) und des Druckes (zwischen 1 und 8 bar) die Reinheit des Produktes und die Ausbeute nicht wesentlich beeinflußt.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl] butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel



I

10 und von dessen Hydrochloriden hoher Reinheit durch katalytisches Hydrieren von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion {Buspiron} der Formel



II

in Gegenwart eines Palladium- oder Raney-Nickel-Katalysators in einem inerten organischen Lösungsmittel und gegebenenfalls darauffolgendes Überführen des erhaltenen 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-diones in ein Hydrochlorid, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß eine
25 Lösung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel II in einem inerten organischen Lösungsmittel, deren Konzentration mindestens 40 Gew./Gew.-% ist, einer Suspension des Katalysators in einem inerten organischen Lösungsmittel kontinuierlich zugesetzt wird, der Katalysator entfernt wird und danach

a) die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I isoliert wird und/oder

b) die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I bei einer Temperatur von 15 bis 40 °C in Äthanol oder Isopropanol mit Chlorwasserstoff unter Rühren behandelt und das bei 188 bis 191 °C schmelzende 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid (Buspironhydrochlorid) isoliert wird oder

35 c) die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I bei einer Temperatur von höchstens 70 °C in Äthylacetat oder Isopropanol mit Chlorwasserstoff unter Rühren behandelt und das bei 201 bis 203 °C schmelzende 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid (Buspironhydrochlorid) isoliert wird.

Vorteilhaft wird eine Lösung mit einer Konzentration von 40 bis 70 Gew./Gew.-% am 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel II verwendet.

Es ist auch zweckmäßig, für die Lösung des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-diones der Formel II als Lösungsmittel ein polares protisches und/oder ein apolares aprotisches und/oder ein polares aprotisches einzusetzen.

Es ist bevorzugt, für die Lösung des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-diones der Formel II als Lösungsmittel Methanol und/oder Äthanol (polare[s] protische[s] Lösungsmittel), Benzol (apolares aprotisches Lösungsmittel) und/oder Tetrahydrofuran (polares aprotisches Lösungsmittel) zu verwenden.

Vorzugsweise wird auch für die Suspension des Palladium- oder Raney-Nickel-Katalysators als inertes Lösungsmittel Methanol, Äthanol, Benzol und/oder Tetrahydrofuran verwendet.

Es ist auch bevorzugt, als Palladium-Katalysator einen solchen, welcher auf einen Träger, insbesondere Kohle, aufgebracht ist, zu verwenden.

Besonders bevorzugt wird für die Lösung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel II dasselbe Lösungsmittel verwendet wie für die Suspension des Katalysators.

55 Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Lösung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel II zur Suspension des Katalysators kontinuierlich mit einer solchen Geschwindigkeit zugegeben, daß das Gewichtsverhältnis des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-

diones der Formel II zum Katalysator [0,01 bis 1] : 1 beträgt.

Die Hydrierreaktion wird zweckmäßig bei Temperaturen von 10 bis 50 °C, vorzugsweise 20 bis 30 °C, durchgeführt. Zweckmäßig wird beim Hydrieren ein Druck von 1 bis 10 bar, vorzugsweise 1 bis 5 bar, angewandt.

5 Das Reaktionsgemisch kann nach verschiedenen Verfahrensweisen aufgearbeitet werden.

Nach einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I isoliert [Variante a)]. Dies kann durch Entfernen des Katalysators durch Filtrieren oder Zentrifugieren und darauffolgendes Eindampfen des Filtrates erfolgen. Es kann ohne Um- beziehungsweise Nachkristallisieren eine hochreine 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base, welche höchstens 0,1 Gew.-% Verunreinigungen enthält, erhalten werden.

Nach einer anderen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I bei einer Temperatur von 15 bis 40 °C in Äthanol oder Isopropanol mit Chlorwasserstoff behandelt und das bei 188 bis 191 °C schmelzende 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid isoliert [Variante b)]. Vorzugsweise wird das Behandeln der 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I in Äthanol oder Isopropanol mit Chlorwasserstoff zur Herstellung des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorides mit einem Schmelzpunkt 188 bis 191 °C bei einer Temperatur von etwa 20 °C durchgeführt.

20 Nach einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I bei einer Temperatur von höchstens 70 °C in Äthylacetat oder Isopropanol mit Chlorwasserstoff behandelt und das bei 201 bis 203 °C schmelzende 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid isoliert [Variante c)]. Vorzugsweise wird das Behandeln der 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I in Äthylacetat oder Isopropanol mit Chlorwasserstoff zur Herstellung des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorides mit einem Schmelzpunkt von 201 bis 203 °C bei einer Temperatur von 40 bis 65 °C, insbesondere etwa 60 °C, durchgeführt.

Es ist auch bevorzugt, die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion Base der Formel I zum Überführen in das 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid in Form der die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I enthaltenden, nach dem Entfernen des Katalysators erhaltenen Lösung einzusetzen.

Vorteilhaft wird die Zugabe des Chlorwasserstoff enthaltenden Äthanoles beziehungsweise Isopropanoles beziehungsweise Äthylacetates zur 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I zum Überführen in das 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid 5 bis 30 Minuten lang durchgeführt.

Durch das Rühren wird das Auskristallisieren des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorides gefördert.

40 Es ist auch vorteilhaft, das Rühren beim Behandeln der 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I in Äthanol beziehungsweise Isopropanol beziehungsweise Äthylacetat mit Chlorwasserstoff zur Herstellung des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorides 1 bis 5 Stunden lang durchzuführen.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens sind zusammengefaßt insbesondere die folgenden:

- 45 a) Größere Ausbeute als nach den bekannten verfahren.
- b) Es wird eine hochreine 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-Butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base erhalten, welche Verunreinigungen nur in minimalen Mengen enthält.
- c) Die erhaltene 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl][butyl]-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base kann zur Herstellung von polymorphen 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochloriden verschiedener Kristallstruktur unmittelbar, ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert, wobei die Angabe F. den in klassischer Weise in einem Kapillarrohr bestimmten Schmelzpunktwert bedeutet und die Bestimmung der 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base durch Titrieren in wasserfreiem Medium mit Perchlorsäure durchgeführt wurde.

Beispiel 1

Herstellung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion

5 Es wurde einer Suspension von 4 g eines Palladium/Kohle-Katalysators (Palladiumgehalt: etwa 5 Gew.-%) in 250 ml Methanol eine Lösung von 100 g (0,26 Mol) 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion in 140 ml Methanol unter kräftigem Rühren und unter Wasserstoffzufuhr unter einem Druck von 1 bar mit einer solchen Geschwindigkeit zugesetzt, daß die Wasserstoffaufnahme der zugesetzten ungesättigten Verbindung 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion mit dem berechneten Wasserstoffverbrauch nahezu identisch war (dies wurde mit Hilfe einer Gasburette kontinuierlich gemessen). Das bedeutet in der Praxis, daß beim Einstellen der Zugabe der Wasserstoffverbrauch binnen 5 bis 10 Sekunden zum Stillstand kommt. Die Zugabe dauerte 2 bis 4 Stunden in Abhängigkeit vom Rühren und der Temperatur (20 bis 30 °C).

10 Nach der Reduktion wurde der Katalysator abfiltriert. Er konnte bei den nächsten Hydrierchargen ohne irgendwelche Behandlung unmittelbar eingesetzt werden. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand in Isopropanol suspendiert und abfiltriert.

So wurden 100,3 g 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion erhalten. Die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base ist eine weiße kristalline Substanz.

20 Ausbeute: etwa 100%.

F.: 105 bis 106 °C (nach dem Schmelzpunkt: 90 bis 98 °C).

Gehalt (an der Base): 99,8 bis 100,1%.

Auf Grund einer HPLC-Analyse enthielt das Produkt nur etwa 0,1 Gew.-% Verunreinigungen.

25 Beispiel 2

Herstellung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochloriden

30 Es wurde einer Suspension von 0,5 g eines Palladium/Kohle-Katalysators (Palladiumgehalt: etwa 5 Gew.-%) in 300 ml Äthanol unter kräftigem Rühren und unter Wasserstoffzufuhr unter einem Druck von 5 bar während 1 Stunde eine Lösung von 100 g (0,26 Mol) 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion in 140 ml Äthanol bei Raumtemperatur zugesetzt. Beim Einstellen der Zugabe kam der Wasserstoffverbrauch sofort zum Stillstand. Der Katalysator wurde bei 60 °C abfiltriert. Er konnte bei den nächsten Hydrierchargen ohne irgendwelche Behandlung unmittelbar eingesetzt werden.

35 a) Der erhaltenen Lösung wurden bei 20 °C, zu deren Halten erforderlichenfalls ein Kühlen vorgenommen wurde, 50 ml Äthanol mit einem Gehalt an 9,5 g (0,26 Mol) (Chlorwasserstoff während 5 bis 10 Minuten zugesetzt. Nach 1½ Stunden langem Rühren wurde das ausgeschiedene Produkt abfiltriert und getrocknet.

40 So wurden 107,8 g 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid in Form von weißen Kristallen erhalten.

Ausbeute 97,5%.

F.: 188 bis 189 °C.

DSC/10 °C/Min: 190 °C.

45 Gehalt (ermittelt an Hand der Bestimmung des Gehaltes an der Base): 99,9%.

Nach der HPLC-Analyse enthielt das Produkt weniger als 0,1 Gew.-% Verunreinigungen.

Im IR-Spektrum des Produktes war bei 1500 cm⁻¹ keine für das bei 201 bis 203 °C schmelzende Polymorph charakteristische Spitze vorhanden.

50 b) Nach Abfiltrieren des Katalysators von der im ersten Absatz erhaltenen Lösung der 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base wurde das Lösungsmittel gegen 1000 ml Isopropanol ausgetauscht, worauf der Suspension bei 20 °C, zu deren Halten erforderlichenfalls ein Kühlen vorgenommen wurde, 50 ml Isopropanol mit einem Gehalt an 9,5 g (0,26 Mol) Chlorwasserstoff während 15 Minuten zugesetzt wurde.

55 Nach 1½-stündigem Weiterführen wurden durch Filtrieren und Trocknen des Filterrückstandes 106,2 g 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid in Form von weißen Kristallen isoliert.

Ausbeute: 96,8%.

Das Produkt war mit der unter Verwendung von Äthanol erhaltenen Substanz (Schmelzpunkt, Reinheit)

identisch.

c) Nach Abfiltrieren des Katalysators von der im ersten Absatz erhaltenen Lösung der 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base wurde das Lösungsmittel gegen 500 ml Äthylacetat ausgetauscht, worauf der Suspension bei 60 °C Äthylacetat mit einem Gehalt

an 9,49 g (0,26 Mol) Chlorwasserstoff während 10 Minuten zugesetzt wurde.

Nach 1½ -stündigem Rühren wurden aus der Lösung durch Filtrieren und Trocknen des Filtrerrückstandes 94 g 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid in Form von weißen Kristallen isoliert.

Ausbeute 85%.

F.: 203 bis 204 °C.

DSC/10 °C/Min.: 206,59 °.

Nach der HPLC-Analyse enthielt das Produkt weniger als 0,1 Gew.-% Verunreinigungen.

Gehalt (ermittelt an Hand der Bestimmung des Gehaltes an der Base): 99,5 bis 100,5%.

Im IR-Spektrum des Produktes war bei 1 290 cm⁻¹ keine für das bei 188 bis 191 °C schmelzende Polymorph charakteristische Spitze vorhanden.

d) Es wurde wie im Abschnitt c) beschrieben vorgegangen, jedoch mit dem Unterschied, daß an Stelle des Äthylacetates Isopropanol verwendet wurde.

So wurden 86,4 g 8-{4'-[4''-(pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid erhalten.

F.: 203 bis 204 °C.

Die Reinheit des Produktes war mit derselben des nach Abschnitt c) hergestellten 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorides identisch.

Beispiel 3

25

Herstellung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion

Es wurde einer Suspension von 8 g Raney-Nickel in 250 ml Methanol unter kräftigem Rühren und unter Wasserstoffzufuhr unter einem Druck von 5 bar eine Lösung von 100 g (0,26 Mol) 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion in 140 ml Methanol bei 20 bis 40 °C mit einer solchen Geschwindigkeit zugesetzt, daß die Wasserstoffaufnahme der ungesättigten Verbindung 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion mit dem kontinuierlich gemessenen berechneten Wasserstoffverbrauch nahezu identisch war. Die Zugabe dauerte 1 bis 2 Stunden. Dies bedeutet in der Praxis, daß bei Einstellen der Zugabe die Erniedrigung des Druckes im Apparat innerhalb

35

einiger Sekunden zum Stillstand kam. Die Zeitdauer der Zugabe betrug 1 bis 2 Stunde(n) in Abhängigkeit von der Intensität des Rührens. Die Reaktionstemperatur lag zwischen 20 und 40 °C. Am Ende der Reduktion wurde der Katalysator abfiltriert. Er konnte bei den nächsten Hydrierchangen ohne irgendwelche Behandlung unmittelbar eingesetzt werden. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand in Isopropanol suspendiert und abfiltriert.

40

So wurden 93,7 g 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base in Form von weißen Kristallen erhalten.

Ausbeute 98,9%.

F.: 105 bis 106 °C.

Gehalt (an der Base): 99,9%.

45

Auf Grund der HPLC-Analyse enthielt das Produkt nur 0,1 Gew.-% Verunreinigungen.

Beispiel 4

Herstellung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion

50

Es wurde einer Suspension von 2 g eines Palladium/Kohle-Katalysators (Palladiumgehalt etwa 5 Gew.-%) in 50 ml thiophenfreiem Benzol unter kräftigem Rühren bei 20 bis 40 °C unter Wasserstoffzufuhr unter einem Druck von 1 bar eine Lösung von 100,0 g (0,26 Mol) 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion in 50 ml thiophenfreiem Benzol mit einer solchen Geschwindigkeit zugesetzt, daß die Wasserstoffaufnahme der zugesetzten ungesättigten Verbindung 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion mit dem berechneten Wasserstoffverbrauch, welcher mit Hilfe einer Gasburette kontinuierlich gemessen wurde, nahezu identisch war. Dies bedeutet in der Praxis, daß nach Einstellen (Abbrechen) der Zugabe der Wasserstoffverbrauch während 5 bis 10

55

Sekunden zum Stillstand kam. Die Reaktionstemperatur lag zwischen 20 und 40 °C und die Reaktionszeit betrug 1 bis 4 Stunde(n). Am Ende der Reduktion wurde der Katalysator abfiltriert. Er konnte bei den nächsten Hydrierchargen ohne irgendwelche Behandlung unmittelbar eingesetzt werden. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand in Isopropanol suspendiert und abfiltriert.

- 5 So wurden 100,3 g 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base in Form von weißen Kristallen erhalten.
Ausbeute: etwa 100%.
F.: 105 bis 106 °C (nach dem Schmelzpunkt 90 bis 98 °C).
Gehalt (an der Base): 99,8 bis 100,1%.
- 10 Auf Grund der HPLC-Analyse enthielt das Produkt nur 0,1% Verunreinigungen.

Beispiel 5

Herstellung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion

- 15 Es wurde einer Suspension von 1 g eines Palladium/Kohle-Katalysators (Palladiumgehalt: etwa 5 Gew.-%) in 50 ml Tetrahydrofuran unter kräftigem Rühren und unter Wasserstoffzufuhr unter einem Druck von 2 bar eine Lösung von 100 g (0,26 Mol) 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion in 50 ml Tetrahydrofuran mit einer solchen Geschwindigkeit zugesetzt, daß die Wasserstoffaufnahme der zugesetzten ungesättigten Verbindung 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion mit dem berechneten Wasserstoffverbrauch nahezu identisch war. Dies bedeutet in der Praxis, daß bei Einstellen der Zugabe die Verminderung des Wasserstoffdruckes im Apparat innerhalb 5 bis 10 Sekunden zum Stillstand kam. Die Zugabe dauerte 1 bis 4 Stunde(n) in Abhängigkeit von der Intensität des Rührens. Die Reaktionstemperatur wurde während der ganzen Dauer der Zugabe zwischen 15 und 30 °C gehalten. Am Ende der Reduktion wurde der Katalysator abfiltriert. Er konnte bei den nächsten Hydrierchargen ohne irgendwelche Behandlung unmittelbar eingesetzt werden. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand in Isopropanol suspendiert und abfiltriert.
- 20 25

So wurden 99,7 g 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion in Form von weißen Kristallen erhalten.

- 30 Ausbeute: 98,7%
F.: 105 bis 106 °C (nach dem Schmelzpunkt: 90 bis 98 °C).
Gehalt (an der Base): 99,8 bis 100,1%.
Auf Grund der HPLC-Analyse enthielt das Produkt nur 0,1% Verunreinigungen.

35 Vergleichsbeispiel

Herstellung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion (nach DOS 3 806 009)

- 40 Es wurde einer Lösung von 38,15 g (0,1 Mol) 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion in 150 ml Äthanol 1 g eines Palladium/Kohle-Katalysators zugesetzt. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur und unter Atmosphärendruck unter kräftigem Rühren so lange hydriert, bis der Wasserstoffverbrauch aufhörte (2 Äquivalente Wasserstoff, etwa 5,0 l). Der Katalysator wurde abfiltriert und konnte bei den nächsten Hydrierstufen ohne irgendwelche Behandlung unmittelbar eingesetzt werden. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft.
- 45

So wurden 36,85 g 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion erhalten.

- Ausbeute: 95,6%.
F.: 91 bis 99 °C (nach dem Schmelzpunkt 90 bis 98 °C).
- 50 Gehalt (an der Base): 102,86%.
Auf Grund der HPLC-Analyse enthielt das Produkt die folgenden Verbindungen:
98,33 Gew.-% des gewünschten Produktes 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion.
0,85 Gew.-% 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-enyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion.
55 0,42 Gew.-% 8-{4'-[4''-(3'''',4'''',5'''',6'''-Tetra-(hydro)-pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion.
0,40 Gew.-% weitere Substanzen unbekannter Struktur.

Ein Produkt pharmazeutischer Reinheit konnte nur durch 2-maliges Umkristallisieren aus Isopropanol hergestellt werden.

Ausbeute: 25,9 g (67,2%).

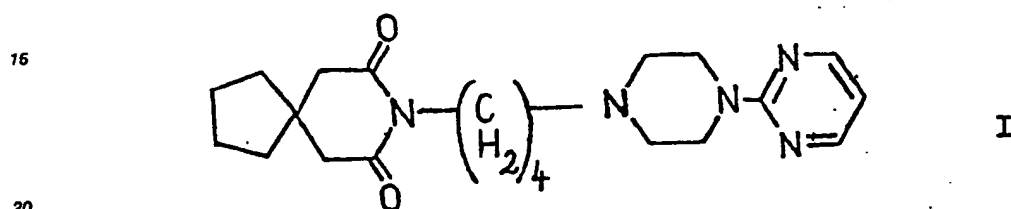
F.: 105 bis 108 °C.

5 Gehalt (an der Base): 99,8 bis 100,0%.

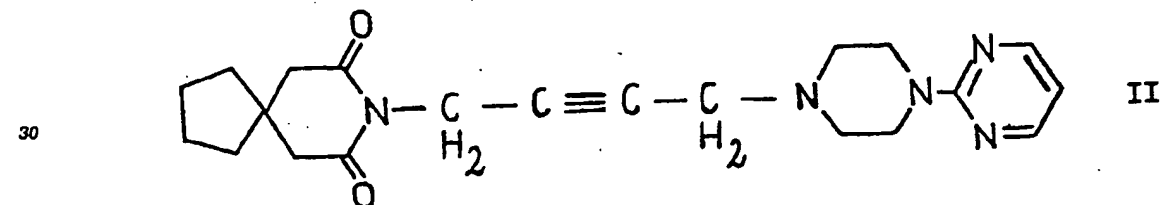
Nach der HPLC-Analyse enthielt das Produkt nun 0,1% Verunreinigungen.

Patentansprüche

- 10 1. Verfahren zur Herstellung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel



und von dessen Hydrochloriden hoher Reinheit durch katalytisches Hydrieren von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion {Buspiron} der Formel



35 in Gegenwart eines Palladium- oder Raney-Nickel-Katalysators in einem inerten organischen Lösungsmittel und gegebenenfalls darauffolgendes Überführen des erhaltenen 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-diones in ein Hydrochlorid, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel II in einem inerten organischen Lösungsmittel, deren Konzentration mindestens 40 Gew./Gew.-% ist, einer Suspension des Katalysators in einem inerten organischen Lösungsmittel

40 kontinuierlich zusetzt, den Katalysator entfernt und danach

a) die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I isoliert und/oder

45 b) die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I bei einer Temperatur von 15 bis 40 °C in Äthanol oder Isopropanol mit Chlorwasserstoff unter Rühren behandelt und das bei 188 bis 191 °C schmelzende 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid isoliert oder

60 c) die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I bei einer Temperatur von höchstens 70 °C in Äthylacetat oder Isopropanol mit Chlorwasserstoff unter Rühren behandelt und das bei 201 bis 203 °C schmelzende 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid isoliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung mit einer Konzentration von 40 bis 70 Gew./Gew.-% am 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel II verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man für die Lösung des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-diones der Formel II als Lö-

sungsmittel ein polares protisches und/oder ein apolares aprotisches und/oder ein polares aprotisches einsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man für die Lösung des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-diones der Formel II als Lösungsmittel Methanol, Äthanol, Benzol und/oder Tetrahydrofuran einsetzt.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man für die Suspension des Palladium- oder Raney-Nickel-Katalysators als inertes Lösungsmittel Methanol, Äthanol, Benzol und/oder Tetrahydrofuran verwendet.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Palladium-Katalysator einen solchen, welcher auf einen Träger, insbesondere Kohle, aufgebracht ist, verwendet.
7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man für die Lösung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel II dasselbe Lösungsmittel verwendet wie für die Suspension des Katalysators.
8. Verfahren nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lösung von 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel II zur Suspension des Katalysators kontinuierlich mit einer solchen Geschwindigkeit zugibt, daß das Gewichtsverhältnis des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-but-2'-inyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-diones der Formel II zum Katalysator 0,01 bis 1/1 beträgt.
9. Verfahren nach Anspruch 1b) oder 2 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man das Behandeln der 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I in Äthanol oder Isopropanol mit Chlorwasserstoff zur Herstellung des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorides mit einem Schmelzpunkt von 188 bis 191 °C bei einer Temperatur von etwa 20 °C durchführt.
10. Verfahren nach Anspruch 1c) oder 2 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man das Behandeln der 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I in Äthylacetat oder Isopropanol mit Chlorwasserstoff zur Herstellung des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorides mit einem Schmelzpunkt von 201 bis 203 °C bei einer Temperatur von 40 bis 65 °C, insbesondere etwa 60 °C, durchführt.
11. Verfahren nach Anspruch 1b) oder 1c) oder 2 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I zum Überführen in das 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid in Form der die 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I enthaltenden, nach dem Entfernen des Katalysators erhaltenen Lösung einsetzt.
12. Verfahren nach Anspruch 1b) oder 1c) oder 2 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man die Zugabe des Chlorwasserstoff enthaltenden Äthanoles beziehungsweise Isopropanoles beziehungsweise Äthylacetates zur 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I zum Überführen in das 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid 5 bis 30 Minuten lang durchführt.
13. Verfahren nach Anspruch 1b) oder 1c) oder 2 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man das Rühren beim Behandeln der 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-Base der Formel I in Äthanol beziehungsweise Isopropanol beziehungsweise Äthylacetat mit Chlorwasserstoff zur Herstellung des 8-{4'-[4''-(Pyrimidin-2'''-yl)-piperazin-1''-yl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorides 1 bis 5 Stunden lang durchführt.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 11 1037

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
D,Y	DE-A-38 06 009 (EGIS GYOGYSZERGYAR) 8. September 1988 * das ganze Dokument * ---	1-8	C07D401/12
Y	DATABASE WPI Week 8808, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 88-053931 * Zusammenfassung * & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 3, 16. Januar 1989, Columbus, Ohio, US; abstract no. 23914e, KOJIMA Y ET AL. 'Preparation of N-(piperazinylbutyl)imide derivatives as tranquilizers and psychotropics' Seite 557 ;Spalte 1 ; * Zusammenfassung * & JP-A-63 010 760 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO.,LTD.) 18. Januar 1988 ---	1-8	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 25, 19. Juni 1989, Columbus, Ohio, US; abstract no. 231663z, KOJIMA Y ET AL. 'Preparation of (piperazinylbutynyl)- and (piperazinylbutenyl)bicycloheptane derivatives as tranquilizers' Seite 652 ;Spalte 1 ; * Zusammenfassung * & JP-A-63 010 786 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO.,LTD.) 18. Januar 1988 --- -/--	1-8	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6) C07D
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenamt MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 11. November 1994	Prüfer Hartrampf, G
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument * : Mitglied der gleichen Patentsfamilie, überestimmendes Dokument	



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 11 1037

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN Bd. 39, Nr. 9, September 1991 Seiten 2288 - 2300 ISHIZUMI K. ET AL. 'Synthesis and anxiolytic activity of N-substituted cyclic imides (1R,2S,3R,4S)-N-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-2,3-bicyclo [2.2.1]heptanedicarboximide (Tandospirone) and related compounds' * chart 2, method E * * Seite 2289, Spalte 2, Zeile 11 - Zeile 12 * * Seite 2295, Spalte 1, Zeile 1 - Zeile 12 * * Seite 2299, Spalte 2, Zeile 23 - Zeile 48 *	1-8	
D,A	EP-A-0 304 940 (BRISTOL-MYERS COMPANY) 1. März 1989 * das ganze Dokument *	9-13	
D,A	EP-A-0 304 941 (BRISTOL-MYERS COMPANY) 1. März 1989 * das ganze Dokument *	9-13	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
D,A	SCIENTIA PHARMACEUTICA Bd. 58, 1990 Seiten 37 - 53 KUHNERT-BRANDSTÄTTER M. & PORSCHE U. 'Beitrag zur Polymorphie von Arzneistoffen. 6. Mitteilung: Bupicomid, Buspironhydrochlorid, Heptolamid, Levobunololhydrochlorid, Naftifinhydrochlorid und Piretanid' * Seite 38 - Seite 41 *	9-13	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 11. November 1994	Prüfer Hartrampf, G
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			